

**Morphologische Untersuchungen über die
Entwicklung der Vibrissae
bei Mäuseembryonen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sigurd Mackenrodt
aus Berlin

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Willy Schwarz

**Morphologische Untersuchungen über die
Entwicklung der Vibrissae
bei Mäuseembryonen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sigurd Mackenrodt
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Hans-Joachim Merker

Korreferent: Professor Dr. med. Stüttgen



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. September 1973

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Material und Methoden	10
Befunde	12
Diskussion	19
Zusammenfassung	24
Literatur	26
Bildanhang	

EINLEITUNG

Die am häufigsten benutzten Laboratoriumstiere sind die kleinen Nager Ratte und Maus (Hagemann und Schmidt 1960, Jaffe 1958). Ihre morphologische und biochemische Entwicklung ist im Moment an vielen Stellen Gegenstand intensiver Untersuchungen, um die Grundlagen für die Beurteilung genetischer und teratogener Schäden zu erarbeiten (Kreybig 1968). Dabei ist es wichtig, Modelle zu entwickeln, die sich besonders deutlich und klar übersehen lassen, um derartige embryotoxische Einflüsse, wenn möglich auch quantitativ erfassen zu können (Jacobson 1966). Bei solchen Untersuchungen stieß ich auf eine Sonderform der ektodermalen Abkömmlinge, die für diese Zwecke besonders geeignet zu sein scheinen, die Vibrissae.

Sie werden auch als Barthaare, Fühler oder Tasthaare, Sinus- oder Sinneshaare bezeichnet. Von Danforth (1925) werden sie als "large stiff hairs that are pre-eminently sensory" definiert. Viele Autoren beschreiben hauptsächlich die Innervationsverhältnisse. So erscheinen Botezat (1897) die Sinushaare am reichsten, die gewöhnlichen Haare am wenigsten innerviert, und er beschreibt (1912) die Nervenendapparate in den Sinushaaren verschiedener Säugetiere, wobei er auch auf Tretjakoff (1911) verweist. Auch Vincent (1913) und Szymonowicz (1936) beschäftigen sich mit diesen Problemen.

Obwohl sich die meisten Studien über die Haarfollikelentwicklung auf die der Körperhaare beschränken, so ist doch bei Maurer (1892) eine Beschreibung von zwei frühen Stadien der Vibrissae-Entwicklung im Maulwurf zu finden, und Zietschmann (1920) definiert zwei frühe Stadien im Schwein. Grüneberg (1943, a,b) beob-

achtet, daß die Vibrissae-Follikel in der Maus früher erscheinen und sich schneller entwickeln als die übrigen Haarfollikel. Ebenfalls an der Maus untersuchen Falconer, Fraser und King (1951) die Relation der Dermis zur Epidermis in den beiden ersten Stadien der Vibrissae-Entwicklung. In Fußnoten berichten Strangways (1931) und Murray (1933) über die Entwicklung von Vibrissae-Follikeln in Gewebekulturen vom Meerschweinchen und vom Rattenkinn. Hardy (1951) berichtet über die vollständige Differenzierung von Vibrissae-Follikeln in Gewebekulturen vom Oberlippenbereich der embryonalen Maus. Davidson und Hardy (1952) beschreiben die Morphologie der Vibrissae sowie deren normale Entwicklung in der Maus. Außerdem stellen sie als erste in einem genauen Zeitplan den Differenzierungsgrad der Vibrissae zum embryonalen Entwicklungsalter dieser Species gegenüber.

Weitere licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Entwicklung, die Morphologie und die Innervationsverhältnisse der Vibrissae sind in der Literatur in den Arbeiten von Meleragno und Montagna (1953), Kollar (1966), Patrizi und Munger (1966), Oliver (1966, 1967a) sowie von Van Horn (1970) zu finden.

Wegen einer guten Übersicht sind die Vibrissae auch als Modell zum Studium der Induktion sowie für Untersuchungen von epitheliomesenchymalen Wechselbeziehungen bestens geeignet. Neuere Erkenntnisse darüber vermitteln die Arbeiten von Cohen (1961), Kollar (1968, 1970), Oliver (1967 a,b, 1968, 1969, 1970), Noack (1972) sowie von Wessels (1965). Außerdem besteht die Möglichkeit, an ihnen solche Struktur- und Entwicklungsveränderungen zu erkennen, die durch toxische Einflüsse hervorgerufen werden (Jacobson 1966, Kollar 1968).

Die Vibrissae, die als Tasthaare funktionierende Hautderivate anzusehen sind, entwickeln sich jederseits des Oberkiefers in genau definierter Lokalisation, allerdings in etwas variabler Zahl und Stellung. Damit scheint die genetische Information für einige ihrer Eigenschaften sehr starr festgelegt. Die Realisation dieses genetischen Codes ist daher leicht und ohne große methodische Schwierigkeiten beurteilbar. Darüberhinaus zeigen die eigenen Untersuchungen in Übereinstimmung mit Arbeiten von Grüneberg (1943 a,b), Davidson und Hardy (1952) und Kollar (1966), daß die Entwicklung dieser Vibrissae relativ früh, d.h. noch vor dem Beginn der normalen Haarentwicklung, etwa am Tag 12, beginnt. Während dieser Zeit ist aber die Organogenese, welche die sogenannte empfindliche Phase gegenüber teratogenen Substanzen darstellt, noch nicht abgeschlossen (Kreybig 1968). Schädigende Einflüsse, die zu inneren oder äußeren Schäden führen, könnten auch die Frühstadien der Vibrissaebildung beeinträchtigen. Als Arbeitshypothese könnte deshalb angenommen werden, daß teratogene Einflüsse sich in einer Veränderung der Vibrissaemorphologie ausdrücken könnten. Eine derartige Beziehung wäre von außerordentlicher Wichtigkeit, da es sehr aufwendig und praktisch deshalb fast nicht möglich ist, sog. innere Mißbildungen bei jedem neugeborenen Versuchstier exakt, d.h. durch histologische Serienschnitte zu bestimmen.

Neben dieser möglicherweise praktisch verwertbaren Konsequenz unter Berücksichtigung und Kenntnis der Vibrissaemorphologie ist das Modell der Vibrissae-Entwicklung noch aus einem anderen Grunde sehr interessant. Während der Entstehung dieser Haare, deren Größe, Dicke und Verankerung im Mesenchym alle übrigen Haare weit übertrifft, kommt es zu einer massiven Proliferation von Epithelzellen in das darunterliegende Gewebe. Hier steht uns also ein klassisches Beispiel für eine gerichtete und kontrollierte Epithelproliferation

zum Studium der Epithel-Mesenchym-Beziehung zur Verfügung. Eine Beteiligung beider Gewebe bei der Entwicklung dieser kompliziert aufgebauten Hautanhangsgebilde muß als gesichert unterstellt werden (Billingham und Silvers 1967, 1968; Grobstein 1955, 1967; Cohen und May 1971; Mercer 1961; Noack 1972; Hess 1973). Diese Wechselbeziehung ist außerdem von vielen Beispielen während der embryonalen Entwicklung bekannt. Ein klassisches Beispiel dafür ist die sogenannte epitheliale Scheitelleiste, die während der embryonalen Extremitätenentwicklung verschiedene mesenchymale Vorgänge, besonders aber die Strahlenbildung im Handplattenbereich prägt (Schweichel 1971). Speziell auf die Vibrissae bezogen und in Analogie zu der normalen Haarentwicklung (Dry 1926; Hardy 1949 und 1951; Wolbach 1951; Chase 1954; Chase et al. 1951; Rogers 1959; Montagna 1962; Roth u. Helwig 1964a, b; Kollar 1966; 1970; Parakkal 1964, 1969, 1970; Priestly 1966, 1967; Zelikson 1967; Hess 1973) kann angenommen werden, daß das subepitheliale Mesenchym den Ort, die Richtung und das Ausmaß des epithelialen Wachstums prägt. Eine besondere Epithel-Mesenchym-Beziehung besteht in einer späten Phase der Entwicklung, wenn sich die Haarpapille gebildet hat und die Keratinisierung in Gang kommt (Billingham and Silvers 1963; Mercer 1961; Oliver 1968, 1970). Hier wäre an eine Steuerung und Regulierung der Gefäße und Nerven zu denken, die sich in bestimmter Ordnung und in großer Zahl um die Endstücke der Vibrissae anordnen. Diese gegenseitigen Beeinflussungen können auch als Induktionen bezeichnet werden, wenn auch der eigentliche Mechanismus, der dabei abläuft, noch nicht bekannt ist. Vom morphologischen Standpunkt aus kann man postulieren, daß eine Induktion entweder rein chemisch vor sich geht, d.h. ohne besondere räumliche Beziehung der Zellen zu einander, oder aber, daß zur Übertragung der Induktionsinformation eine Verschmelzung bzw. besonders enger Kontakt der Zellen notwendig ist (Lit. s. Tiedemann 1971). Die bisher vorliegen-

den Untersuchungen über die Vibrissaeentwicklung (s.o.) scheinen darauf hinzuweisen, daß eine enge Kontaktnahme zwischen Epithel und Mesenchym nicht besteht, sondern im Gegenteil frühzeitig eine Basalmembran zwischengeschaltet ist. Diese Basalmembran scheint nach den bisher vorliegenden Untersuchungen über das geordnete bzw. maligne Wachstum im wesentlichen Kennzeichen der normalen Proliferation von Epithelgewebe zu sein (Busch 1969; v. Bruchhausen und Merker 1967; Bär 1971; Frei 1962; Hess 1973). Darüberhinaus ist noch nicht bekannt, wann die Gefäße und Nerven beginnen, die später so typische Hülle um die Vibrissaebasis zu bilden (Patrizi und Munger 1966). Erscheinen sie erst später, liegt die Annahme nahe, daß das Epithel hierbei eine prägende und induzierende Rolle spielt. Sind Gefäße und Nerven dagegen sehr früh zu finden, kann man eine umgekehrte Einflußnahme vermuten.

Deshalb beschäftigte ich mich in der folgenden Arbeit mit der Morphologie der Vibrissaeentwicklung, um zu folgenden Fragen Stellung nehmen zu können:

1. Die genaue zeitliche Sequenz der verschiedenen Vorgänge während der Vibrissaeentstehung, um die Beeinflussung der Struktur, Zahl und Lokalisation der Vibrissae durch teratogene Experimente besser deuten zu können.
2. Die morphologische Darstellung einer Epithel-Mesenchym-Beziehung während des geordneten proliferativen Wachstums des Epithels.
3. Die Darstellung und Berücksichtigung des Basalmembranverhaltens während dieser Zeit.
4. Die Darstellung der Nerven und Gefäße, um ihre Rolle während der Vibrissaeentwicklung besser erfassen zu können.

M a t e r i a l u n d M e t h o d e n

Die folgenden licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an Mäuseembryonen des Stammes NMRI der Tage 12 bis 18 vorgenommen. Die Haltung der Muttertiere erfolgte in temperatur- und feuchtigkeitsgeregelter Umgebung bei gleichbleibendem Futter (Altromin, Standardfutter). Da erwiesen ist, daß die Paarung der Mäuse zwischen 24.00 und 2.00 Uhr nachts stattfindet, wurde aus arbeits- und untersuchungstechnischen Gründen der Tag-Nacht-Rhythmus der Tiere so verändert, daß der genaue Beginn der Schwangerschaft festgestellt werden konnte. Die Paarung erfolgte im Oestrus zwischen 7.30 und 9.30 Uhr. Da um 8.00 Uhr 80% der Weibchen spermiennpositiv sind, wird 8.00 Uhr als Zeitpunkt 0 sowie als Schwangerschaftsbeginn gewertet. Die folgenden 24 Stunden entsprechen dem Tag 0 bzw. 1. Tag. Eine genauere Angabe der Schwangerschaftsdauer ist durch die Angabe der Stunden möglich, die seit 8.00 Uhr vergangen sind. So handelt es sich nach 36 Stunden um den Tag 1 + 12 oder 2. Tag. Für die Untersuchung wurden Mäuseembryonen der Tage 11, 12, 13, 14 + 2, 15, 17 + 7 und 18 + 3 verwendet.

Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden die Embryonen nach erfolgter Schnittentbindung in toto in Carnoy'scher Lösung zwischen 6 und 24 Stunden, je nach ihrer Größe, fixiert. Hierbei handelt es sich um ein Gemisch aus Alkohol (60%), Chloroform (30%) und Eisessig (10%). Zur Entwässerung folgten Spülungen mit absolutem Alkohol, danach mit Methylbenzotat und schließlich mit einem Gemisch aus Methylbenzotat und Paraplast, denen die Einbettung in Paraplast folgte.

Die Serienschnitte für das Lichtmikroskop wurden mit dem Paraffin-Mikrotom angefertigt. Für die Färbungen der Serienschnitte wurden Hämalaun-Eosin (HE), Perjog-Acid-Schiff's-Agens (PAS) und Masson-

Goldner verwendet. Die lichtmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Zeiss-Photomikroskop Standard Universal angefertigt.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden die Embryonen in einer modifizierten Karnowsky-Lösung (3% Formaldehyd, 3% Glutaraldehyd in Kakodylat-Puffer, pH 7,2) für 3-4 Stunden fixiert. Daran schloß sich die Nachfixierung mit 1%iger OsO_4 -Lösung für eine Stunde an. Nach Entwässerung in der aufsteigenden Acetonreihe folgte die Einbettung in Micropal (= Vestopal der Fa. Ferak, Berlin). Die Dünnschnitte wurden mit LBK-Ultratomen und einem Reichert (Omu) Ultramikrotom hergestellt und anschließend mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Siemens Elmiskop I und Ia durchgeführt. Die Primärvergrößerung beträgt 1:1000 bis 1:30.000. Die Positiv-Papiervergrößerungen sind $3^{1/2}$ -fach.

B e f u n d e (Makroskopie)

Bei der erwachsenen Maus stellen sich die Vibrissae als unterschiedlich lange (ca. 0,5 - 2,5 cm) Haare im beiderseitigen Oberlippenbereich dar. Diese Haargruppe besteht aus einer vertikalen Reihe mit 4 Tasthaaren sowie aus 5 horizontal angeordneten Reihen, von denen die beiden oberen mit jeweils 4 Vibrissae bestückt sind. (Siehe auch Davidson und Hardy 1952). In der 3. Reihe beobachtet man 5 und in den beiden letzten 6, 8 oder mehr Vibrissae. Bei anderen Tieren sind in der 3. Reihe auch mehr als 5 Tasthaare zu finden. Die von Davidson und Hardy (1952) beschriebenen supra-orbital, post-orbital, post-oral sowie die inter-ramal group der Vibrissae finden hier keine weitere Berücksichtigung.

Lichtmikroskopisches Bild der reifen Vibrissae

Das mikroskopische Bild der voll ausgebildeten Vibrissae in erwachsenen Tieren ist gekennzeichnet durch die Größe der Haaranlage, verglichen mit den Verhältnissen im übrigen Fellbereich. Talgdrüsen oder größere glatte Muskelfaserbündel fehlen. Auffällig ist der starke Zellreichtum im umgebenden Bindegewebe, die große Zahl und die Weite der korbartig angeordneten Blutgefäße sowie die große Zahl der Nerven.

Lichtmikroskopische Befunde der embryonalen Vibrissae

T a g 11: Bei der Durchmusterung der Schnitte des Tages 11 lassen sich noch keine deutlichen Vibrissaeanlagen im Bereich der primären Mundhöhle nachweisen. Vielmehr sind Epithelverdickungen und Mesenchymverdichtungen zu beobachten, die eventuell als Beginn

einer Vibrissaeentwicklung gedeutet werden könnten. Diese können aber nicht mit Sicherheit gewertet werden, weil die Formung des Gesichtsbereiches noch so wenig differenziert ist, daß eine exakte Zuordnung zu den Stellen, an denen später die Vibrissae sitzen sollen, schwierig ist.

Am Tag 12 lassen sich lichtmikroskopisch die ersten Vibrissaeanlagen nachweisen. Sie bestehen aus einer zapfenförmigen Epithelproliferation, die annähernd senkrecht zur Oberfläche in das darunterliegende Mesenchym hineinwächst. Die Form der Zapfen kann in Abhängigkeit von der Entwicklungsphase flach und plump oder bereits gestreckt sein. Immer finden wir eine Mesenchymverdichtung um den Epithelzapfen lokalisiert. Ist der Zapfen noch klein, wird er völlig von einer derartigen Mesenchymverdichtung umhüllt; ist er bereits gestreckt, finden wir dieses Phänomen nur um den Spitzenteil. Mit höherer Vergrößerung läßt sich zeigen, daß die Mesenchymverdichtung durch eine vermehrte Packungsdichte der Mesenchymzellen, aber auch durch eine Vergrößerung der Einzelzellen zustande kommt, d.h. es läuft eine Hyperplasie und eine Hypertrophie ab. In den folgenden Tagen geht die Entwicklung durch Verdickung und Verlängerung des Epithelzapfens weiter. Im Spitzenbereich der Epithelproliferation, wo sich später die Papille entwickelt, bleibt die beschriebene Mesenchymverdichtung in Form einer Scheide erhalten. Die Größe der Vibrissaeanlage und die Stärke der Mesenchymreaktion werden besonders deutlich beim Vergleich mit den normalen Haaranlagen, die sehr viel kleiner sind (siehe auch Abb. 6).

Am Tag 15 existieren dann beide Haaranlagen (normaler Haare und Vibrissae) im Schnauzenbereich lichtmikroskopisch deutlich sichtbar nebeneinander. Der nächste morphologisch erfaßbare Entwicklungsschritt während der Vibrissaeentwicklung ist die kolbenförmige Aufreibung im Spitzenteil des Epithelzapfens und seine Eindellung durch

eine Bindegewebspapille. Diese Vorgänge lassen sich erstmalig am Tag 14 nachweisen. Die dann einsetzende Verhornung kann am Tag 15 zuerst deutlich nachgewiesen werden. Die Verhornung geht dann so schnell vor sich, daß die Vibrissae bereits am Tag 17 im seitlichen Schnauzenbereich mit der Lupe nachweisbar sind.

Elektronenmikroskopische Befunde

Die Entwicklung der Vibrissae nimmt ihren Anfang von einem typisch embryonalen Epithel, das sich elektronenmikroskopisch folgendermaßen darstellt: Auf einer angedeutet kubischen Basalzellschicht liegt, fast endothelzellähnlich ausgebreitet, eine flache Deckzellschicht, das eigentliche Periderm. In der Peripherie der Peridermzellen, also dort, wo sie am dünnsten sind, beträgt die Dicke des Zytoplasmas häufig nur 500 Å. Im Bereich des Kernes ist die Peridermzellschicht etwa 1-2 µ dick. An den Berührungsstellen benachbarter Peridermzellen haben sich spezielle Kontaktzonen entwickelt, die durch eine Verringerung der Interzellularspaltendicke oder sogar durch eine Verschmelzung der Zellmembranen charakterisiert sind (Zonula occludens oder close contacts). Zwischen Periderm und Basalzellen bzw. zwischen den Basalzellen liegen weite Interzellularräume, die durch unterschiedlich lange und breite Fortsätze überbrückt werden. Im basalen Bereich kommen lange Berührungsstrecken vor, in deren Bereich die Membranen benachbarter Zellen in einem Abstand von 200 Å parallel nebeneinander herlaufen. An einzelnen Stellen lassen sich auch die oben beschriebenen spezifischen Kontakte nachweisen (zonula occludens, close contacts). Im Zytoplasma überwiegen die freien Ribosomen, die gruppen- oder rosettenförmig als Pylosomen angeordnet sind. Daneben lassen sich kleinere Mitochondrien vom Christae-Typ, die wenig Matrix enthalten, einige Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums, ein kleiner Golgi-Apparat mit nur wenig

Membranstruktur und einzelne kleine Granula sowie Vesikel erkennen. Zum subepithelialen Mesenchym hin verläuft, in einem Abstand von etwa 300-500 Å zur basalen Zellmembran annähernd parallel, eine Basalmembran. Sie ist etwa 300 Å dick und besteht bei höheren Vergrößerungen aus einem filamentären Material. Das Mesenchym selbst besteht aus locker gepackten plump bipolaren oder polygonalen Zellen, von denen aus plumpe bis feingliedrige Fortsätze in die Umgebung ausstrahlen. Einige fingerförmige Fortsätze dieser Mesenchymzellen finden sich immer unterhalb der Basalmembran. Auch das Zytoplasma dieser Zellart ist durch freie Pylosomen charakterisiert. Es beginnen aber auch die Hohlräume des rauen endoplasmatischen Retikulums zu entstehen. Daneben kommen noch die üblichen anderen Zellorganellen vor. Die Kerne der Mesenchymzellen sind rund bis plump-oval und zeigen unterschiedliche tiefe leistenförmige Einstülpungen. Das Karyoplasma ist bis auf einige dichte Chromatinbezirke, besonders in der Peripherie, weitgehend aufgelockert. Der große Nucleolus hebt sich deutlich hervor. In den weiten Interzellularräumen lassen sich bei niedriger oder mittlerer Vergrößerung keine deutlichen Strukturen nachweisen. Erst bei höherer Vergrößerung kommen einige feine Filamente, wahrscheinlich Kollagenfilamente und Granula, sicherlich Glycosaminoglycane, zur Beobachtung.

Am Beginn der Vibrissaeentwicklung steht, wie bereits lichtmikroskopisch nachgewiesen werden konnte, sowohl eine Reaktion des Epithels als auch des Mesenchyms. Im Epithel werden die sonst kubischen Epithelzellen zylindrisch. Etwa 30-40 Epithelzellen buckeln sich dadurch in das subepitheliale Mesenchym vor. Zusätzlich entstehen durch Zellteilung - diese Stellen sind reich an Mitosen - neue Schichten zwischen basaler Epithellage und Peridermschicht. Die weitere Vergrößerung dieses angedeuteten Epithelzapfens und seine Vorwölbung in das Mesenchym hinein geht jetzt durch eine weitere

Zellvermehrung vor sich, die sich zunächst noch im eigenen Epithelbereich abspielt, dann aber zunehmend in den Epithelzapfen selbst verlagert. Während dieser Anfangszeit der Vibrissaeentwicklung verändert sich auch die Zytologie der beteiligten Epithelzellen. Der deutlichste Befund beruht auf dem Verschwinden der vorher relativ weiten Interzellularräume. Die Zellen lagern sich auf langen Strecken dicht aneinander, wobei die Membranen benachbarter Zellen meistens in einem Abstand von 200 Å parallel zueinander verlaufen. Dabei werden die vorher beschriebenen Fortsätze eingezogen. Im Zytoplasma selbst sind keine prinzipiellen Änderungen gegenüber den früheren Stadien nachzuweisen. Immernoch überwiegen die freien Ribosomen neben einigen kleinen Mitochondrien und Hohlräumen des rauen endoplasmatischen Retikulums. An der Epithel-Mesenchymgrenze stellt sich immer noch eine klar begrenzte kontinuierliche Basalmembran dar. Deutliche Veränderungen spielen sich im Mesenchym in der Umgebung des Epithelzapfens ab. Wie schon lichtmikroskopisch deutlich hervortrat, lassen sich auch elektronenmikroskopisch die Hypertrophie und die Hyperplasie der Mesenchymzellen klar erfassen. Die Zellen ordnen sich dabei mit ihrer Längsachse annähernd parallel zur Oberfläche des Epithelzapfens an. Sie sind also im elektronenmikroskopischen Bild vorwiegend bipolar geformt. Deutlich wird die Vermehrung der Zellorganellen im Zytoplasma, die alle Organellentypen betrifft. Eine besondere Ausprägung erfährt aber das rauhe endoplasmatische Retikulum. Diese membranbegrenzten Hohlräume vermehren und verlängern sich nicht nur, sondern erweitern sich auch beträchtlich. Es entstehen dadurch sog. Zysternen, die weite Teile des Zytoplasmas ausfüllen. Der Kern ist ebenfalls groß und aufgelockert und weist einen ausgeprägten Nucleolus auf. Fortsätze, wie sie für die Mesenchymzellen sonst typisch sind, kommen nicht vor. Zum Epithel der Haaranlage hin existieren jedoch noch Fortsätze. Sie reichen häufig bis an die Basalmembran. Hier, unter der

Basalmembran, kommen auch noch einige weite Interzellularräume vor. Streckenweise verlaufen jedoch die Mesenchymzellen in einem Abstand von 300-500 Å parallel zur Basalmembran. Im verdichteten Mesenchym selbst gibt es nur sehr kleine Interzellularräume, die optisch ebenfalls weitgehend leer sind. Kapillaren finden sich niemals innerhalb, sondern immer außerhalb der Mesenchymverdichtungen. Nervenähnliche Strukturen sind noch nicht nachzuweisen. Im weiteren Verlauf der Entwicklung wird die Hypertrophie und Hyperplasie der Mesenchymzellen in dem Bereich, wo sich dann die Papille bildet, immer deutlicher. An der eigentlichen Mesenchym-Bindegewebsgrenze verändert sich dabei jedoch nichts Wesentliches. Insbesondere bleibt die Kontinuität der Basalmembran weitgehend intakt. Zwar reichen unterschiedlich dicke und lange Mesenchymzellfortsätze an die Basalmembran heran, aber durchbrechen diese Barriere niemals. Ihnen gegenüber, d.h. auf der anderen Seite der Basalmembran, finden sich nur vereinzelt stummelförmige Fortsätze, die ebenfalls nicht die Basalmembranen durchbrechen. Im Unterschied zu den früher beschriebenen Stadien finden sich dann bereits Nerven und Kapillaren in unmittelbarer Nähe der Haaranlage. Diese Nerven bestehen aus unterschiedlich dicken Axonbündeln, die noch nicht kontinuierlich von Schwann'schen Zellfortsätzen umschieden sind. Sie enthalten aber bereits Neurofilamente und Neurotubuli-Strukturen, die mit der Speicherung von Überträgersubstanzen in Zusammenhang gebracht werden können, z.B. Vesikel oder Granula, kommen nur sehr vereinzelt vor. Die Morphologie der Kapillaren unterliegt beträchtlichen Schwankungen. Diese Variabilität im morphologischen Bild kann durch die Veränderung erklärt werden, die sich während der Sprossung und Reifung der Kapillaren abspielt. Nach den Vorstellungen von Wolff (1971) sind die Kapillaren mit dickem Endothel und einem großen Gehalt an Zellorganellen mit sprossenden, d.h. unreifen und jungen Kapillaren zu identifizieren. Das Endothel flacht

sich dann zunehmend ab und wird organellärmer. Der Durchmesser des Lumens nimmt dabei zu, so daß weite sinusartige Gefäße resultieren. Allmählich bildet sich dann das typische Bild der Kapillare aus.

Mit dem Deutlichwerden der Papille gehen elektronenmikroskopisch faßbare Veränderungen im Epithel einher. Das auffälligste Kennzeichen in dieser Richtung sind die Filamente und Filamentenbündel im Zytoplasma der Epithelzellen. Diese auch als Tonofilamente bezeichneten Strukturen können sich so dicht zusammendrängen, daß bei niedriger oder mittlerer Vergrößerung eine Identifizierung der Einzelelemente nicht mehr möglich ist. Solche Filamentenbündel können auseinanderweichen oder anastomosieren. Im übrigen Zytoplasma ist eine leichte Vermehrung der Zellorganellen nachzuweisen. Darüberhinaus nimmt die Zahl der Desmosomen zu. Besonders an den Stellen der Membran, wo Tonofilamentbündel einstrahlen und verankert sind, findet man diese spezielle Kontaktform. Sie ist charakterisiert durch eine Verdichtung des Zytoplasmas unterhalb der Zellmembran, eine Verdickung der inneren Lamelle der Zellmembran und eine Verdichtung des Interzellularraumes. Die Form dieser Kontaktstellen ist rund bis oval. Ihr Durchmesser schwankt zwischen $0,1 - 0,5 \mu$. Das Mesenchym im eigentlichen Papillenberg besteht jetzt aus großen plumpen Zellen, die stellenweise so dicht gepackt sind, daß sie fast ein epitheliales Kontaktverhältnis haben. Auf langen Strecken verlaufen dabei die Membranen benachbarter Zellen in einem Abstand von $200 \text{ \AA}$ parallel nebeneinander her. Nur an sehr wenigen Stellen lassen sich allerdings besondere Kontaktspezialisierungen nachweisen, z.B. Zonula occludens, close contacts und Desmosomen. Das elektronenmikroskopische Bild des Zytoplasmas dieser Zellen ist ebenfalls noch gekennzeichnet durch die große Anzahl von freien Ribosomen. Daneben kommen Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums vor.

Die eigentliche Mesenchym-Epithelgrenze zeigt während dieser Zeit keine morphologisch faßbaren Veränderungen.

D i s k u s s i o n

Die lichtmikroskopisch faßbaren Befunde sprechen dafür, daß bereits am Tag 11 das Epithel der entsprechenden Gebiete, das schließlich zur Vibrissaebildung führt, zu proliferieren beginnt. Auf der Basis unserer heutigen Kenntnis von den dabei ablaufenden biochemischen Vorgängen muß aber davon ausgegangen werden, daß eine DNS-Aktivierung sowie die RNS- und Proteinsynthese, die zur Realisation des genetischen Codes notwendig sind, bereits vorher ablaufen (Masshoff 1955; Merker 1964; Flickinger 1962; Beermann 1963). Über die genaue zeitliche Sequenz ist, da die Lebensdauer der Messenger-RNS in den verschiedenen Geweben stark differiert, noch nichts Genaues bekannt. Trotzdem kann aber vermutet werden, daß am frühen Tag 11 oder sogar während des Tages 10 die Information an das Epithel übertragen wird. Diese Vorstellung hat aber für die Einschätzung von Schäden der Vibrissaentwicklung für die allgemeine Teratologie eine wesentliche Bedeutung. Die kritische Phase und der Zeitraum der Organogenese ist bei der Maus bis zum Tage 12 anzusetzen (Kreybig 1968). Störungen der normalen Entwicklung, die zu Mißbildungen führen, könnten sich deshalb auch durch eine Störung der Vibrissaemorphologie manifestieren. Nach den morphologisch faßbaren Vorgängen spielen bei der Entwicklung dieser Tasthaare im wesentlichen Proliferations- und Differenzierungsvorgänge eine Rolle. Auf die allgemeine Teratologie übertragen heißt das, daß die teratogenen Effekte, welche die DNS-RNS- und Proteinsynthese beeinflussen und dadurch Mißbildungen erzeugen, sich auch an einer gestörten

Vibrissaebildung ablesen lassen müßten. Es ist deshalb zu vermuten, daß bei genauer Berücksichtigung der Vibrissaemorphologie sich Beziehungen zum teratogenen Effekt herstellen lassen müssen. Ein Zweck dieser Arbeit war es, auf diesen möglichen Zusammenhang hinzuweisen. Weitere Untersuchungen sollten klären, in welcher Form und in welcher Signifikanz sich diese Beziehungen dokumentieren lassen. Völlig unklar ist dabei allerdings noch, inwieweit sich eine Schädigung der Vibrissaemorphologie faßbar ausdrückt: Ob die Zahl oder die regelrechte Stellung der Haare gestört sind bzw. ihre Form und Größe.

Die Größe der Tasthaare erfordert eine heftige Epithelproliferation in sehr frühen Stadien. Dieses massive Einwachsen in das subepitheliale Mesenchym stellt deshalb, wie bereits in der Einleitung angedeutet, ein gutes Modell für ein gerichtetes und kontrolliertes Zellwachstum dar. Es bietet sich zum Vergleich mit dem unkontrollierten, d.h. malignen Wachstum an (Busch 1969; Noack 1972; Hess 1973). Unsere Befunde zeigen, daß trotz des schnellen Größenwachstums der Haaranlage eine kontinuierliche Basalmembran immer existent ist. Dadurch besteht ein deutlicher struktureller Unterschied gegenüber malignen Tumoren (Frei 1962). Ihre Abgrenzung zum umgebenden Bindegewebe ist durch ein außerordentliches polymorphes Verhalten charakterisiert. Wir finden sowohl ein Fehlen der Basalmembran als auch Verdickungen auf umschriebenen Strecken (Busch 1969). Das Erhaltenbleiben der Kontinuität der Basalmembran während der Haarentwicklung setzt eine erstaunliche Syntheseaktivität der beteiligten Zellen zur Bereitstellung des Basalmembranmaterials voraus, da die Oberflächenvergrößerung des wachsenden Epithelzapfens beträchtlich ist. Aus neueren Untersuchungen ist bekannt, daß die Basalmembran aus Kollagen, in geringem Aggregationszustand aus Polysacchariden und Glycolipiden ent-

steht (Lit. siehe v. Bruchhausen und Merker 1965, 1967). Während man bis in die letzten Jahre der Meinung war, daß Kollagen nur von mesenchymalen Zellabkömmlingen gebildet werden könnten, ist durch Zellkulturuntersuchungen sowie durch autoradiographische Versuche mit markierten Substanzen deutlich geworden, daß auch Epithelzellen in der Lage sind, Kollagen zu synthetisieren (Cohen and Hay 1971; Trelstad and Coulombre 1971). Deshalb muß man davon ausgehen, daß beide Partner der Epithel-Mesenchymgrenze an der Basalmembranbildung beteiligt sind. Für diese Funktion, d.h. die Synthese und Sekretion, ist aber zweifellos ein gewisser Differenzierungsgrad notwendig. Dieser wird beim Epithel des Mäuseembryos schnell erreicht. Bereits an den Tagen 8 bis 9 kann unter dem Ektoderm eine Basalmembran nachgewiesen werden. Die Tumorzellen dagegen haben vielleicht die Fähigkeit, eine Basalmembran zu bilden, verloren. Die zusätzliche schnelle Proliferation führt deshalb in malignen Epitheltumoren zu einem Insuffizientwerden der Basalmembranumhüllung und damit zu Lücken (Busch 1969; Frei 1962). Der Verlust der Fähigkeit, Basalmembranmaterial zu bilden, könnte deshalb durch den geringen Differenzierungsstatus der Epithelzellen im Tumorgewebe erklärt werden. Es wäre zweifellos ein interessanter Versuchsansatz, die synthetisierenden Fähigkeiten von epithelialen Tumorzellen in dieser Richtung zu testen. Darüberhinaus muß natürlich auch berücksichtigt werden, daß die Basalmembran wichtige Funktionen ausübt, durch deren Fehlen wiederum sekundäre Veränderungen ausgelöst werden können (Gekle und Merker 1966; v. Bruchhausen und Merker 1967). Über die Funktion der Basalmembran bestehen noch keine vollständigen Kenntnisse. In den letzten Jahren konnten aber einige Teilfunktionen erarbeitet werden. Wenn man von der mechanischen Festigkeit und der damit verbundenen Aufgabe als Mikroskelett absieht, muß vor allen Dingen auf die Fähigkeit zur Filtration, also auf die Funktion einer Filterbarriere hingewiesen

werden. Wenn man davon ausgeht, daß die Basalmembran aus einem feinverfilzten Netzwerk kollagener Filamente besteht, die in einer mehr homogenen Grundsubstanz aus Polysacchariden und Poly-lipiden eingebettet sind, so wird deutlich, daß damit Substanzen sowohl nach Größe als auch nach chemischer Beschaffenheit ausgefiltert werden können (Gekle und Merker 1966; Bär 1971). Durch diese Eigenschaft würde die Basalmembran befähigt, über den Stofftransport vom Mesenchym zum Epithel und umgekehrt eine gewisse Kontrollfunktion auszuüben. Fällt diese Kontrolle weg, so können stimulierende oder inhibierende Substanzen leichter permeieren.

In der Einleitung wurde auf die mögliche Bedeutung des Mesenchyms sowie der Gefäße oder der Nerven bei der Auslösung der Epithelproliferation und Differenzierung hingewiesen. Die Befunde der vorliegenden Arbeit erlauben, zu diesem Problem etwas präziser Stellung zu nehmen. Sie zeigen, daß mit dem Beginn der Epithelproliferation die Mesenchymverdichtung bereits vorhanden ist. Diese Mesenchymverdichtung kommt zustande sowohl durch eine Hyperplasie als auch durch eine Hypertrophie der lokalen Mesenchymzellen. Die Bedeutung und Funktion dieses Vorganges sind aber noch nicht sicher bekannt. Geht man von einem mechanistischen Standpunkt aus, so könnte man vermuten, daß die Mesenchymzellen Statthalter der späteren Epithelzellen sind, d.h. durch ihre Proliferation das Epithelwachstum vorbereiten. Diese Ansicht scheint aber nach Betrachtung der elektronenmikroskopischen Bilder nicht mehr wahrscheinlich. Mit der Vergrößerung und Vermehrung der Zellen geht nämlich auch eine Veränderung des Zytoplasmas im Sinne einer Differenzierung vor sich, die sich durch eine Vermehrung des rauen endoplasmatischen Retikulums und auch der übrigen Zellorganellen morphologisch ausdrückt. Nach unserer heutigen Kenntnis der Zellfunktion würde das aber bedeuten, daß diese aktivierten Mesenchym-

zellen synthetisierend und sezernierend tätig sind (Lit. siehe Merker 1964).

Es stellt sich hier die Frage, welche Substanzen von den Zellen ausgeschüttet werden und ob sie eine Rolle bei der Entwicklung der Haaranlage spielen. Es läge nahe, an einen Induktorstoff zu denken, über dessen chemische Natur und Existenz aber noch nichts Sicheres bekannt ist (Tiedemann 1971). Andererseits könnte es sich bei den Sekretionsprodukten der aktivierten Mesenchymzellen auch um die üblichen Produkte dieser Zellen handeln: Mucopolysaccharide, Proteinkomplexe und Kollagene. Es ist bisher wenig bekannt, daß Kollagen zur Förderung oder Einleitung von Epithelwachstum eine Bedeutung hat. Die Mucopolysaccharide dagegen sind mit solchen Wirkungen in Zusammenhang gebracht worden (Cohen and Hay 1971; Wessels and Cohen 1966, 1968). Sowohl die qualitative Zusammensetzung als auch die Quantität der Mucopolysaccharide im subepithelialen Mesenchym sollen einen Einfluß auf das Epithelverhalten haben (Busch 1969). Daneben darf nicht vergessen werden, daß zum normalen turn over nicht nur die synthetisierende Enzymausstattung notwendig ist, sondern auch Enzyme, die den Abbau bewirken. So sind in Mesenchymzellen Mucopolysaccharidasen nachgewiesen worden (Wessels und Cohen 1968). Eine vermehrte Produktion solcher Enzyme könnte natürlich als Wegbereiter der Epithelproliferation ebenfalls wirksam werden. Welche der hier diskutierten Möglichkeiten, der Einflußnahme des Mesenchyms auf Epithelproliferationen, einzeln oder in Kombination, eine Rolle spielen, ist allein morphologisch nicht sicher zu entscheiden. Als morphologisch faßbar bleibt aber die zumindest gleichzeitige Reaktion des Mesenchyms am Beginn der Haaranlagenentwicklung. Eine Beeinflussung beider Gewebsarten während dieses Vorganges ist deshalb anzunehmen (Mercer 1961). Das relativ späte Auftreten von Nerven und Gefäßen läßt es wenig wahrscheinlich erscheinen, daß Einflüsse, die von diesen

Strukturen ausgehen, in den Anfangsstadien der Haarentwicklung eine prägende Rolle spielen. Möglicherweise haben sie eine Bedeutung für die späteren Differenzierungsvorgänge, die schließlich zu jenen speziellen Tasthaaren, den Vibrissae, führen. Diese späteren Stadien, die dann zu der speziellen Tasthaarfunktion hinüberleiten, sollen jedoch hier nicht mehr berücksichtigt werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurde licht- und elektronenmikroskopisch die normale Entwicklung der Vibrissae untersucht. Hierzu wurden Mäuse-Embryonen (Stamm NMRI) der Tage 11 bis 18 verwendet.

Die lichtmikroskopischen Befunde ergaben, daß bereits am Tag 11 einige Epithelverdickungen und Mesenchymverdichtungen im Bereich der primären Mundhöhle vorhanden sind, deren Zuordnung zu den Vibrissae aufgrund des noch geringen Differenzierungsgrades des Gewebes nicht exakt möglich ist. Dagegen sind am Tag 12 die Vibrissaeanlagen, die aus einer zapfenförmigen Epithelproliferation bestehen, mit Sicherheit nachweisbar. Immer findet sich eine Mesenchymverdichtung um den Epithelzapfen lokalisiert, die durch eine Hyperplasie und Hypertrophie zustande kommt.

In den folgenden Tagen 13 bis 15 geht die Entwicklung durch eine Verdickung und eine Verlängerung des Epithelzapfens weiter, wobei die beschriebene Mesenchymverdichtung im Spitzenbereich erhalten bleibt. Am Tag 14 läßt sich erstmalig eine kolbenförmige Auftreibung im Spitzenteil des Epithelzapfens und seine Eindellung durch eine Bindegewebspapille nachweisen. Die dann einsetzende Verhor-

nung kann am Tag 15 zuerst deutlich beobachtet werden.

Im elektronenmikroskopischen Bild zeigt sich, daß das Zytoplasma der proliferierenden Epithelzellen im Großen durch die Menge der freien Ribosomen charakterisiert ist. Während der Proliferation nimmt die Weite der Interzellularräume ab, das Kontaktverhalten dagegen zu. Die Basalmembran bleibt immer kontinuierlich erhalten. Durch die Hyperplasie der Mesenchymzellen kommt es zu einer dichten Packung mit epithelialem Kontaktverhalten. Die Hypertrophie geht mit einer elektronenmikroskopisch erfaßbaren Differenzierung einher (reichlicheres Auftreten von rauhem endoplasmatischem Retikulum). Nerven und Gefäße erscheinen relativ spät in der Umgebung der Vibrissae.

Diskutiert wird die Morphologie:

1. der Epithel-Mesenchym-Beziehung,
2. der Nerven und Gefäße,
3. des Basalmembranverhaltens.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Bär, T.: Über die Morphogenese der kapillären Basalmembran während der Gefäßentwicklung im Cerebralkortex der Ratte. Inaugural-Dissertation an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin 1971
- Beermann, W. Cytologische Aspekte der Informations-Übertragung von Chromosomen in das Cytoplasma. In: Induktion und Morphogenese. 13. Coll. f. Phys.Chemie. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. 64-100 (1963)
- Billingham, R.E. and Silvers, W.K. The origin and conservation of epidermal specificities. New Engl. J. Med. 268, 477-480, 539-545 (1963)
- Studies on the conservation of epidermal specificities of skin and certain mucosas in adult mammals. J. exp. Med. 125, 429-446 (1967)
- Dermoepidermal interactions and epithelial specificity. In: Epithelial-Mesenchymal Interactions. Ed. R. Fleischmajer and R.E. Billingham, pp. 252-266. Baltimore: William and Wilkins (1968)

- Botezat, E. Die Nervenendigungen an den Tasthaaren von Säugetieren.
Arch. mikr. Anat. 50, 142-169 (1897)
- Die Apparate des Gefühlssinnes der nackten und behaarten Säugetierhaut mit Berücksichtigung des Menschen.
Anat. Anzeiger, 42, 193-250 (1912)
- v. Bruchhausen, F. und Merker, H.J. Gewinnung und morphologische Charakterisierung einer Basalmembranfraktion aus der Nierenrinde der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 251, 1-12 (1965)
- Morphologischer und chemischer Aufbau isolierter Basalmembranen aus der Nierenrinde der Ratte.
Histochemie 8, 90-108 (1967)
- Busch, W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Tumor-Bindegewebsgrenze beim Mammacarzinom der Frau.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 346, 15-28 (1969)
- Chase, H.B., Rauch, H. and Smith, V.W. Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse.
Physiol. Zoology 24, 1-8 (1951)
- Chase, H.B. Growth of the hair.
Physiol. Rev. 34, 113-126 (1954)
- Chase, H.B., Sandford, B.H., Arsenault, C.T. and Carrol, S.B. Hair growth cycles in subcutaneous implants.
Anat. Rec. 164, 314-320 (1969)

- Claxton, J.H. The hair follicle group in mice.
Anat. Rec. 154, 195-208 (1966)
- Cohen, J. The transplantation of individual rat
and guinea-pig whisker papillae.
J. Embryol. exp. Morph. 9, 117-127 (1961)
- Dermis, epidermis and dermal papilla
interacting. In: Hair Growth. Ed. W.
Montagna and R.L. Dobson, pp. 1-18.
London: Pergamon Press (1969a)
- Interaction in the skin.
Br. J. Derm. 81, Suppl. 3, 46-54 (1969b)
- Cohen, A.M. and
Hay, E.D. Secretion of collagen by embryonic
neuroepithelium at the time of spinal-
cord-somite interaction.
Developmental Biology 26, 578-605 (1971)
- Danforth, C.H. Studies on hair, with special reference
to hypertrichosis.
Arch. Derm. Syph., N.Y., 11, 494-508,
637-653, 804-821 (1925)
- Davidson, P. and
Hardy, M.H. The development of mouse vibrissae in
vivo and in vitro.
J. Anat. London 86, 342-356 (1952)
- Dry, F.W. The coat of the mouse (*Mus. musculus*).
J. Genet. 16, 287-340 (1926)
- Falconer, D.S., Fraser, A.S. The genetics and development of
and King, J.W.B. "Crinkled", a new mutant in the house
mouse.
J. Genet. 50, 324-344 (1951)

- Flickinger, R.A. Sequential gene action in protein synthesis and cellular differentiation. Internat. Rev. Cytol. 13, 75-98 (1962)
- Frei, J.V. The fine struktur of the basement membran in epidermal tumors. J. Cell. Biol. 15, 335-342 (1962)
- Gekle, D. und Merker, H.J. Neue Vorstellungen über Struktur und Funktion der glomerulären Basalmembran der Niere. Lin. Woschr. 44, 1217-1224 (1966)
- Grobstein, C. Tissue interaction in morphogenesis of mouse embryonic rudiments in vitro. In: "Aspects of Synthesis and Order in Growth" (D. Rudnick, ed.), pp. 233-256. Princeton Univ. Press, Princeton, New Jersey (1955)
- Mechanisms of organogenetic tissue interaction. Nat. Can. Inst. Monogr. 26, 279-299 (1967)
- Grüneberg, H. The development of some external features in mouse embryos. J. Hered. 34, 89-92 (1943a)
- Congenital hydrocephalus in the mouse, a case of spurious pleiotropism. J. Genet. 45, 1-21 (1943b)
- Hagemann, E. und Schmidt, G. Ratte und Maus (Versuchstiere in der Forschung). Walter de Gruyter & Co., Berlin (1960)

- Hardy, M.H. The development of mouse hair in vitro with some observations on pigmentation. J. Anat., London 83, 364-384 (1949)
- The development of pelage hairs and vibrissae from skin in tissue culture. Ann. N.Y. Acad. Sci., 53, 546-561 (1951)
- Hess, M. Die frühe Haarentwicklung bei Mäuse-embryonen im licht- und elektronen-mikroskopischen Bild. Inaugural-Dissertation an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin 1973
- Jacobson, C.M. A comparative study of the mechanism by which X-irradiation and genetic mutation cause loss of vibrissae in embryonic mice. J. Embryol. exp. Morph. 16, 369-379 (1966)
- Jaffe, R. Pathologie der Laboratoriumstiere. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1958)
- Kadanoff, D. Über die intraepithelialen Nerven und ihre Endigungen beim Menschen und bei den Säugetieren. Z. Zellforsch. 1, 553-576 (1928)
- Kollar, E.J. An in vitro study of hair and vibrissae development in embryonic mouse skin. J. invest. Derm. 46, 254-262 (1966)
- The inhibition of vibrissae development in vitro by beta-2 thienylalanine. J. invest. Derm. 50, 319-322 (1968)

- Kollar, E.J. The induction of hair follicles by
embryonic dermal papillae.
J. invest. Derm. 55, 374-378 (1970)
- Kreybig, T. Experimentelle Praenatal-Toxikologie.
Editio Cantor KG/Aulendorf i. Württ. (1968)
- Masshoff, W. Die physiologische Regeneration.
In: Hdb. d. allg. Pathol., Entwicklung
und Wachstum, Bd. 6/1. Springer-Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)
S. 441-504
- Maurer, F. Haut-Sinnesorgane, Feder- und Haaranlagen,
und deren gegenseitige Beziehungen, ein
Beitrag zur Phylogenie der Säugetier-
haare.
Morph. Jb. 18, 717-804 (1892)
- Meleragno, H.P. and
Montagna, W. The tactile hair follicles in the mouse.
Anat. Rec. 115, 129-150 (1953)
- Mercer, E.H. Keratin und Keratinization.
Pergamon Press, Oxford-London-New York-
Paris (1961)
- Merker, H.J. Über den Aufbau der Zellmembran.
Berliner Medizin, 15, 599-607 (1964)
- Die Veränderungen der Rattenvagina im
Zyklus und unter experimentellen Bedin-
gungen.
Habilitationsschrift Freie Universität
Berlin (1964)
- Montagna, W. The Structure and Funktion of Skin.
2nd ed. Academic Press, New York (1962)

- Moffat, G.H. The growth of hairfollicles and its relation adjacent dermal structures. J. Anat. 102, 527-540 (1968)
- Murray, M.R. Development of the hair follicle and hair in vitro. Anat. Rec. 57(4), suppl. 74 (1933)
- Noack, W. und
Schweichel, J.U. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des mesenchymwärts gerichteten Epithelwachstums während der frühen Entwicklung von Vibrissae bei Rattenembryonen. Verh. Dtsch. Ges. Anat. Anat. Anz. Bd. 130, 297-307 (1972)
- Oliver, R.F. Whisker growth after removal of the dermal papilla and length of follicle in the hooded rat. J. Embryol. exp. Morph. 15, 331-347 (1966)
- Ectopic regeneration of whiskers in the hooded rat from implanted lengths of vibrissae follicle wall. J. Embryol. exp. Morph. 17, 27-34 (1967a)
- The experimental induction of whisker growth in the hooded rat by implantation of dermal papillae. J. Embryol. exp. Morph. 18, 43-51 (1967b)
- The regeneration of vibrissae - a model for the study of dermal-epidermal interactions. In: Epidermal-Mesenchymal-Interactions. Ed. R. Fleischmajer and R.E. Billingham, pp. 267-279. Baltimore: Williams and Wilkins (1968)

- Oliver, R.F. The vibrissae dermal papilla and its influence on epidermal tissues.
Br. J. Derm. 81, Suppl. 3, 55-65 (1969)
- The induction of hair follicle formation in the adult hooded rat by vibrissae dermal papillae.
J. Embryol. exp. Morph. 23, 219-236 (1970)
- Parakkal, P.F., and
Matoltsy, A.G. A study of the indifferentiation of the hair follicle cells with the electron microscope.
J. invest. Derm. 43, 23-34 (1964)
- The fine strukture of the dermal papilla of the guinea pig hair follicle.
J. Ultrastr. Res. 14, 133-142 (1966)
- Parakkal, P.F. The fine strukture of anagen hair follicle of the mouse.
In: Advances of Skin, W. Montagna, editor. Pergamon Press, N.Y. 9.
In press (1969)
- Morphogenesis of the hair follicle during catagen.
Z. Zellforsch. 107, 174-186 (1970)
- Patrizi, G. and
Munger, B.L. The ultrastrukture and innervation of rat vibrissae.
J. Comp. Neurol. 126, 423-435 (1966)
- Priestley, G.C. Rates and duration of heir growth in the albino rat.
J. Anat. 100, 147-157 (1966)

- Priestley, G.C. Histological studies of the skin
follicle of the rat with special
reference to the strukture of the
Huxley layer.
J. Anat. London 101, 491-504 (1967)
- Rogers, G.E. Electron microscope studies of hair
and wool.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 83, 378-399 (1959)
- Roth, S.I. and
Helwig, E.B. The cytology of the dermal papilla,
the bulb and the root sheaths of the
mouse hair.
J. Ultrastruct. Res. 11, 33-51 (1964a)

The cytology of the cuticle of the
cortex, the cortex and the medulla of
the mouse hair.
J. Ultrastruct. Res. 11, 52-67 (1964b)
- Schweichel, J.U. Das Bild der Hautleisten und Furchen
und einige Überlegungen zum Problem
ihrer Entstehung.
Sdr. aus Hautleisten und Krankheiten,
II. Koll. 1970, hrsg. von W. Hirsch,
Berlin, Ernst-Reuter-Gs., 1-44 (1971)
- Starck Embryologie
2. Auflage 1965
Thieme Verlag Stuttgart
- Stöhr, v. Möllendorf,
Goerttler Lehrbuch der Histologie
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1963)
- Strangeways, D.H. The growth of hair in vitro.
Arch. exp. Zellforsch. 11, 345

- Szymonowicz, W. Vergleichende Untersuchungen über die Innervation der Sinushaare bei den Säugern.
Z. ges. Anat. Entw. Gesch. 105, 459-490 (1936)
- Tiedemann, H. Induktion and cell interaction in embryonic development.
Advances in Biosciences 6, 477-492
Pergamon Press, Vieweg-Oxford-Braunschweig (1971)
- Tretjakoff, D. Die Nervenendigungen an den Sinushaaren des Rindes.
Zeitschr. f. wiss. Zool. 97, (1911)
- Trelstad, R.L. and Coulombre, A.J. Morphogenesis of the collagenous stroma in the chick cornea.
J. Cell. Biol. 50, 840-858 (1971)
- Van Horn, R.N. Vibrissae structure in the rhesus monkey.
Folia Primat. (Basel) 13, 241-285 (1970)
- Vincent, S.B. The tactile hair of the white rat.
J. Comp. Neurol. 23, 1-36 (1913)
- Wessels, N.K. and Roessner, K.D. Nonproliferation in dermal condensations of mouse vibrissae and pelage hairs.
Develop. Biol. 12, 419 (1965)
- Wessels, N.K. and Cohen, J.H. The influence of collagen and embryo extract on the development of pancreatic epithelium.
Exp. Cell. Res. 43, 680-684 (1966)

- Wessels, N.K. and
Cohen, J.H. Effects of collagenase on developing
epithelia in vitro: lung, ureteric bud,
and pancreas.
Exp. Biol. 18, 294-309 (1968)
- Wolbach, S.B. The hair cycle of the mouse and its
importance in the study of sequences
of experimental carcinogenesis.
Ann. New York Acad. Sci. 53, 517 (1951)
- Wolff, J.R. Ultrastruktur der Kapillarwand im Lehr-
buch der Physiologie in Einzeldarstel-
lungen.
Bd. "Kreislauf" (eds. Trendelenburg,
Schütz), Springer-Verlag, Berlin-Heidel-
berg (1971)
- Zelickson, A.S. Hair and Nail. In: Ultrastrukture of
Normal and Abnormal Skin.
Lea & Febiger, Philadelphia,
105-131 (1967)
- Zietschmann, O. Beiträge zum Bau und zur Entwicklung
von Hautorganen bei Säugetieren.
7. Die früheste Entwicklung der Sinus
haare des Schweines.
Anat. Anz. 52, 332-349 (1920)

B I L D A N H A N G

Abb. 1:

Übersicht über die Anordnung der
Vibrissae im Schnauzenbereich

a: einer erwachsenen Maus

V.: ca. 1: 4

b: eines Mäuseembryos des

Tages 17 + 71 / 2

Vergr.: 1 : 12,5



Abb. 2 :

Mäuseembryo T a g 12, Schnauzenbereich
mit Verdickungen des Epithels (↓)
und darunterliegenden Verdichtungen
des Mesenchyms (*)

a: Vergr.: 1:224

b: Vergr.: 1:350

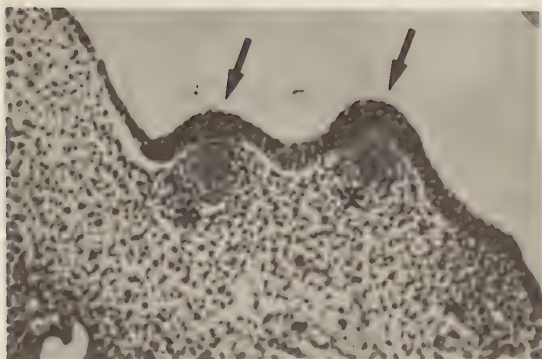


Abb. 3 :

Mäuseembryo T a g 13 mit deutlicher
Proliferationsknospe in Richtung
Mesenchym (↓) und Mesenchymverdich-
tungen in der Umgebung (*),

a: Vergr.: 1 : 140

b: Vergr.: 1 : 350

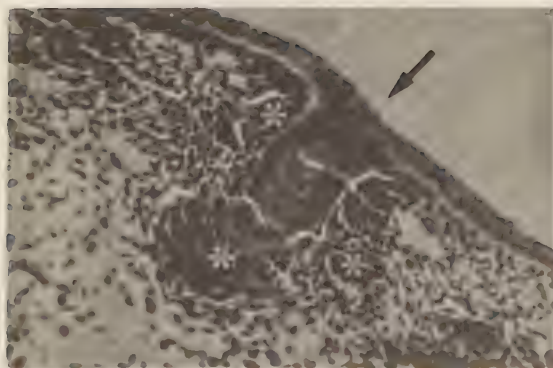


Abb. 4 :

Mäuseembryo T a g 14, langgestreckte
Epithelproliferation (X) mit be-
ginnender Papillenbildung an der
Spitze (*) und Mesenchymver-
dichtung (↓) ,

a: Vergr.: 1 : 140

b: Vergr.: 1 : 350

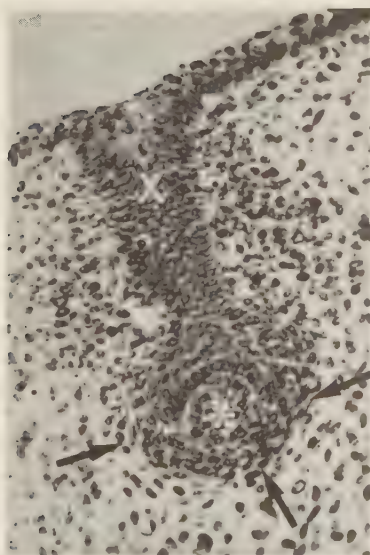
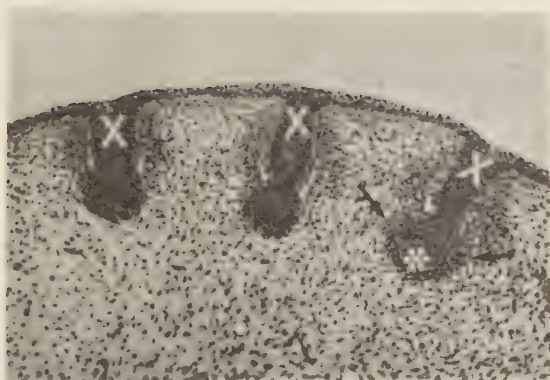


Abb. 5 :

Mäuseembryo T a g 15, in den Vibrissae-
anlagen erste Verhornungserscheinun -
gen (↓) , Verdichtungen im umgebenden
Mesenchym (*) ,

a: Vergr.: 1 : 140

b: Vergr.: 1 : 244



Abb. 6 :

Mäuseembryo T a g 17,

- a: Schrägschnitt durch die Vibrissae-
anlagen, die in verschiedenen Ebenen
getroffen sind. Dazwischen erste Anla-
gen des normalen Haarkleides (↓) ,
Vergr.: 1 : 140
- b: Querschnitt durch eine Vibrissa-Anlage,
Haar (✱) äußere Wurzelscheide (A)
und umgebende Mesenchymverdichtung (↓) ,
Vergr.: 1 : 350

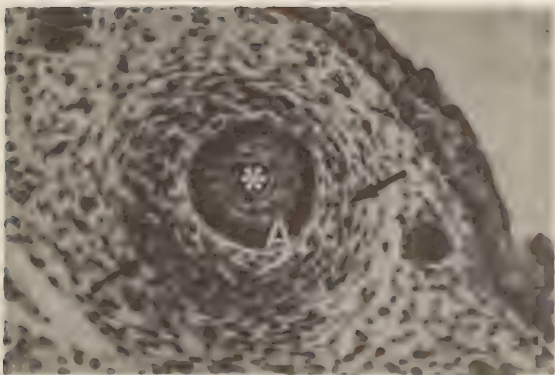
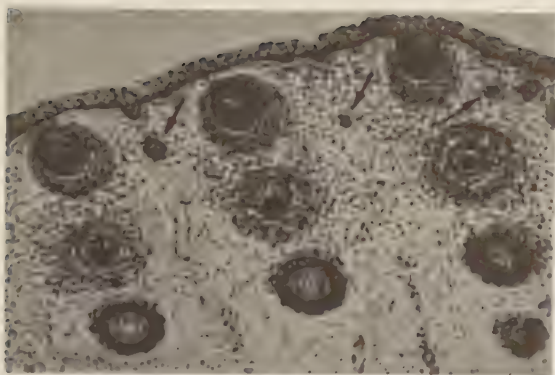


Abb. 7 :

Mäuseembryo T a g 18,

- a: Schrägschnitt durch den Schnauzenbereich mit Vibrissae, die in verschiedenen Ebenen getroffen sind (↓), dazwischen normale Haaranlagen,
Vergr.: 1 : 35

- b: Wie a, jedoch in anderer Schnittrichtung,
Vergr.: 1 : 35

- c: Höhere Vergrößerung zur Demonstration normaler Haaranlagen (↓) in der Umgebung einer Vibrissa (X),
Vergr.: 1 : 140

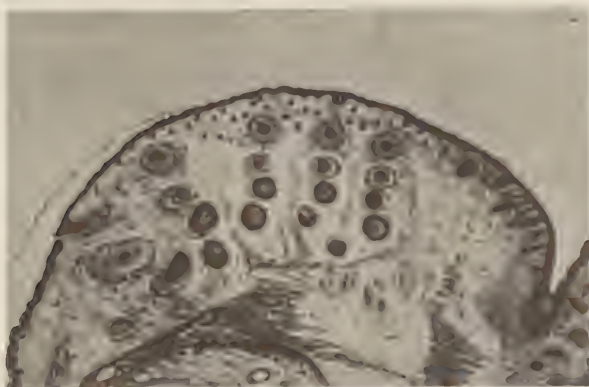


Abb. 8 :

Mäuseembryo T a g 18, Querschnitte
in verschiedener Höhe durch Vibrissae,
Haar (H), äußere Wurzelscheide (A),
umgebende Mesenchymverdichtung (M),

a: Vergr.: 1 : 350

b: Vergr.: 1 : 560

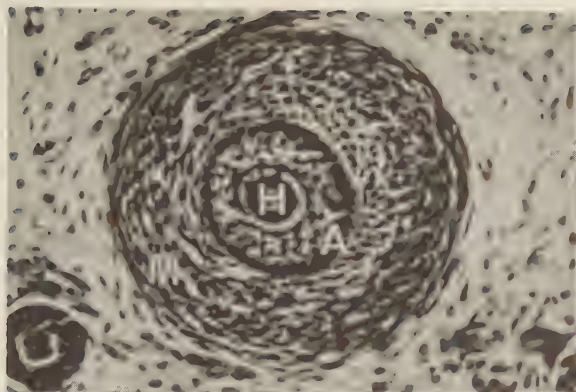


Abb. 9 :

Mäuseembryo T a g 12, Beginn der Vibrissae-Entwicklung, mehrschichtiges Epithel mit langgestreckten basalen Epithelzellen (BE), noch weiten Interzellularräumen (X), abgerundeten Peridermzellen (P), A = Amnionhöhle,
Vergr.: 1 : 3500

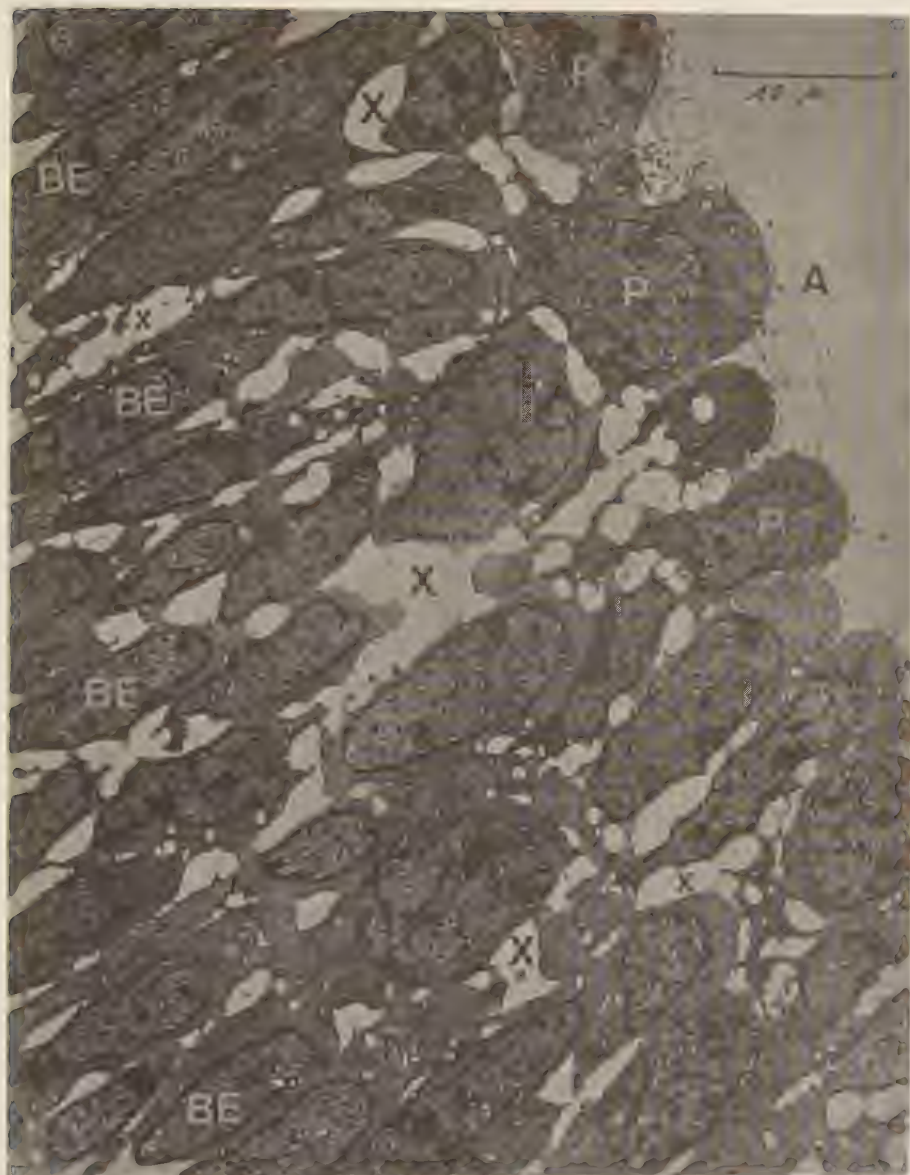


Abb. 10 :

Mäuseembryo T a g 12, basaler Bereich des Epithels (E) im Bereich der Vibrissae-Anlage, zum mesenchymalen Interzellularraum (MI) eine lockere aber kontinuierliche Basalmembran (BM), in den Epithelzellen Mitochondrien (M), viele freie Ribosomen (O), dunkle Granula (X) und einige Hohlräume des rauen endoplasmatischen Retikulums (*), I = Interzellularraum zwischen den Epithelzellen,

Vergr. : 1 : 63 000



Abb. 11 :

Mäuseembryo T a g 12, dichtgepackte
Mesenchymzellen (MZ) unterhalb der
Vibrissaeanlage mit zahlreichen Hohl-
räumen des rauhen endoplasmatischen
Retikulums (X) und vielen freien Ribo-
somen, M! = mesenchymaler Interzellular-
raum, E = Epithel, BM = Basalmembran,
Vergr.: 1 : 21000



Abb. 12 :

Mäuseembryo T a g 13, Spitze einer
Vibrissa-Anlage im dichtgepackten
Epithel (E), vorwiegend freie Ribosomen
(O), Mitochondrien (M) und wenige Hohl-
räume des rauhen endoplasmatischen Reti-
kulums (X), in der Umgebung dichtgepackte
Mesenchymzellen (MZ) mit zahlreichen Hohl-
räumen des rauhen endoplasmatischen Reti-
kulums (X), in den epithelfernen mesen-
chymalen Interzellularräumen einige Bündel kollagener Fibrillen (K),
Vergr.: 1 : 10.500

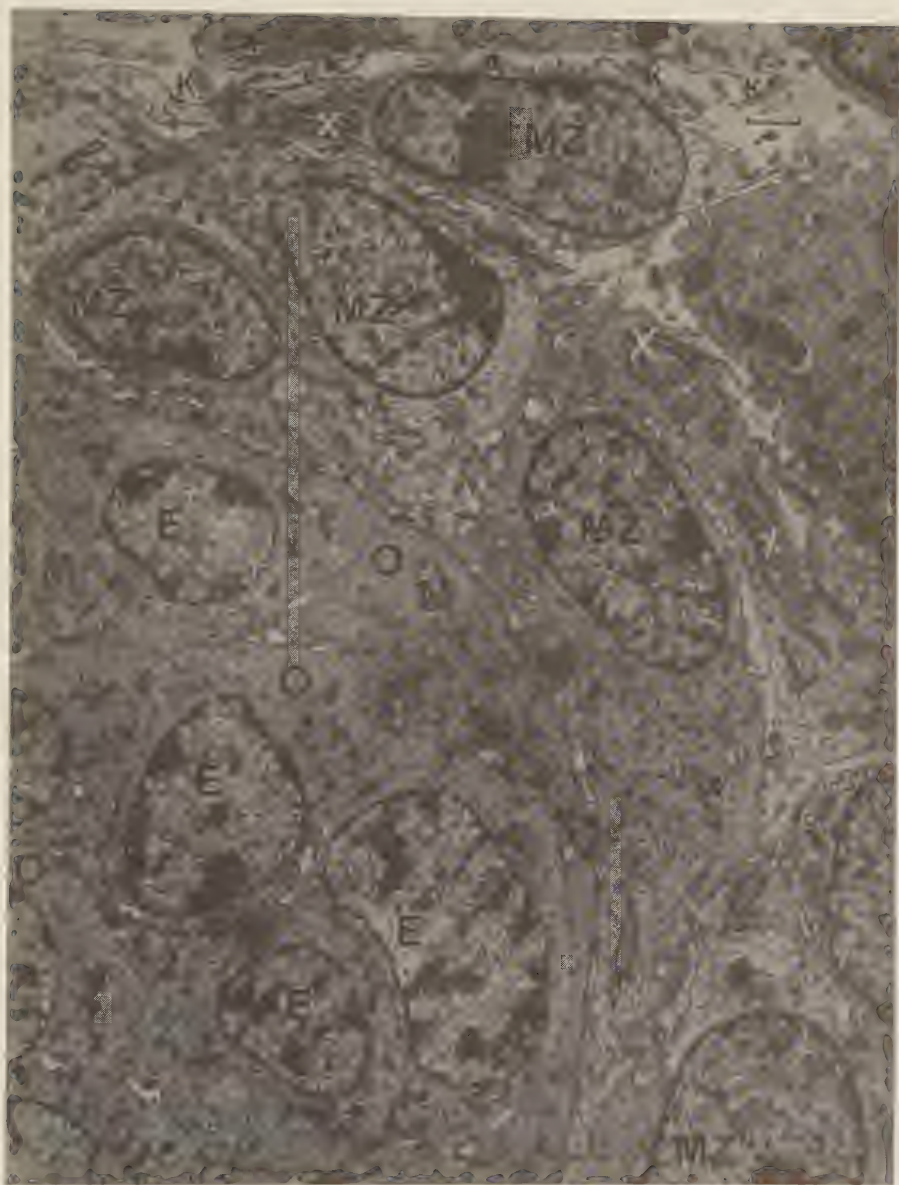


Abb. 13 :

Mäuseembryo T a g 13, seitlicher Bereich
der Spitze einer Vibrissae-Anlage, Pfeil
zeigt auf die Spitze der Epithelproliferation,
E = Epithel, BM = Basalmembran, im subepithelialen
Bereich (SU) zahlreiche Fortsätze der dichtgepack-
ten Mesenchymzellen (MZ), die zahlreiche Zellorga-
nellen enthalten.

Vergr.: 1:21000



Abb. 14 :

Mäuseembryo T a g 13,
wie Abbildung 12 jedoch in höherer Ver-
größerung, durch schräge Schnittführung
die Epithel(E)-Mesenchymgrenze(MZ) schräg
getroffen, die Basalmembran (BM) deshalb
schlecht zu identifizieren, in den Mesen-
chymzellen zahlreiche Hohlräume des rauhen
endoplasmatischen Retikulums (X), in den
Epithelzellen überwiegen freie Ribosomen
(O), M = Mitochondrien

Vergr.: 1 : 21 000

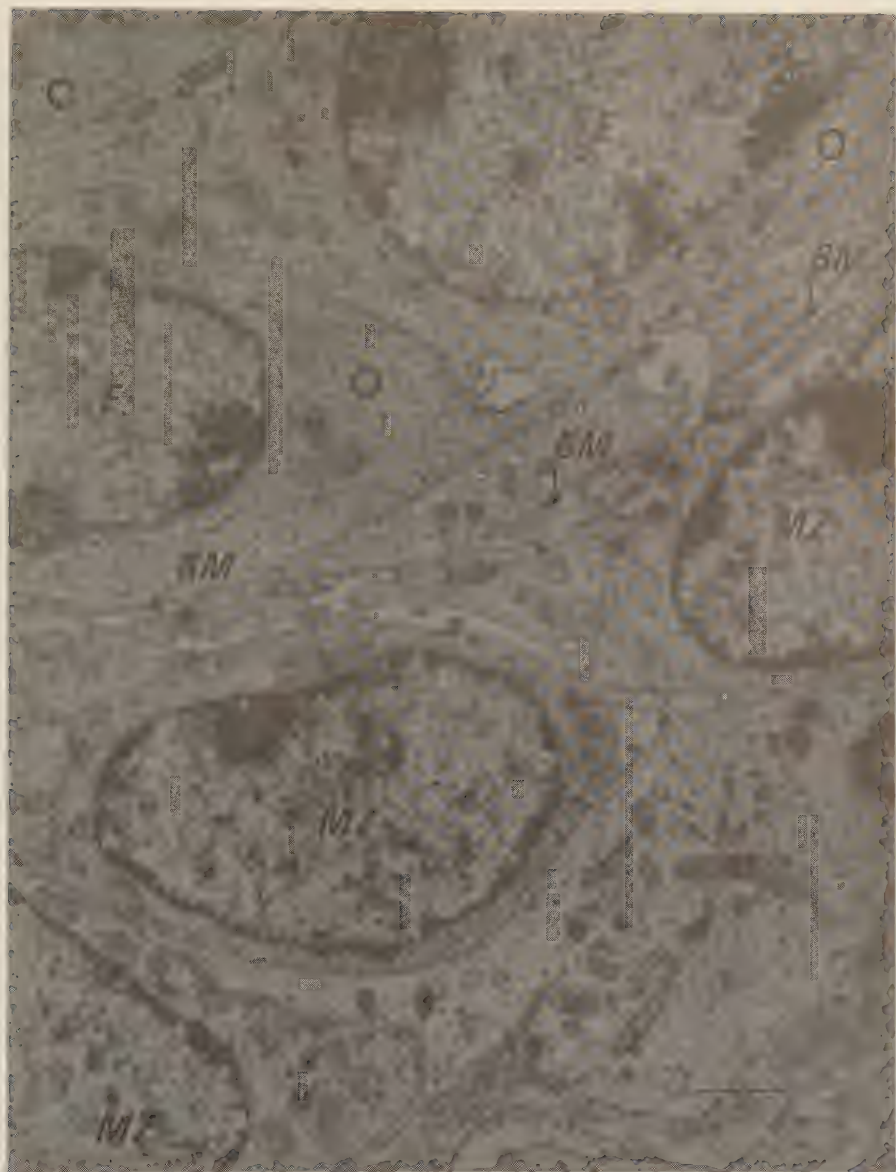


Abb. 15 :

Mäuseembryo T a g 13, Randbereich des Mittelstückes der epithelialen Vibrissanlage, dichtgepacktes Epithel (E) mit zahlreichen Ribosomen (O), einzelne Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums (X), Mitochondrien (M), zum Mesenchym (MZ) hin eine deutliche Basalmembran (BM), in den aufgelockerten Kernen große Nucleoli (No),

Vergr.: 1 : 21 000

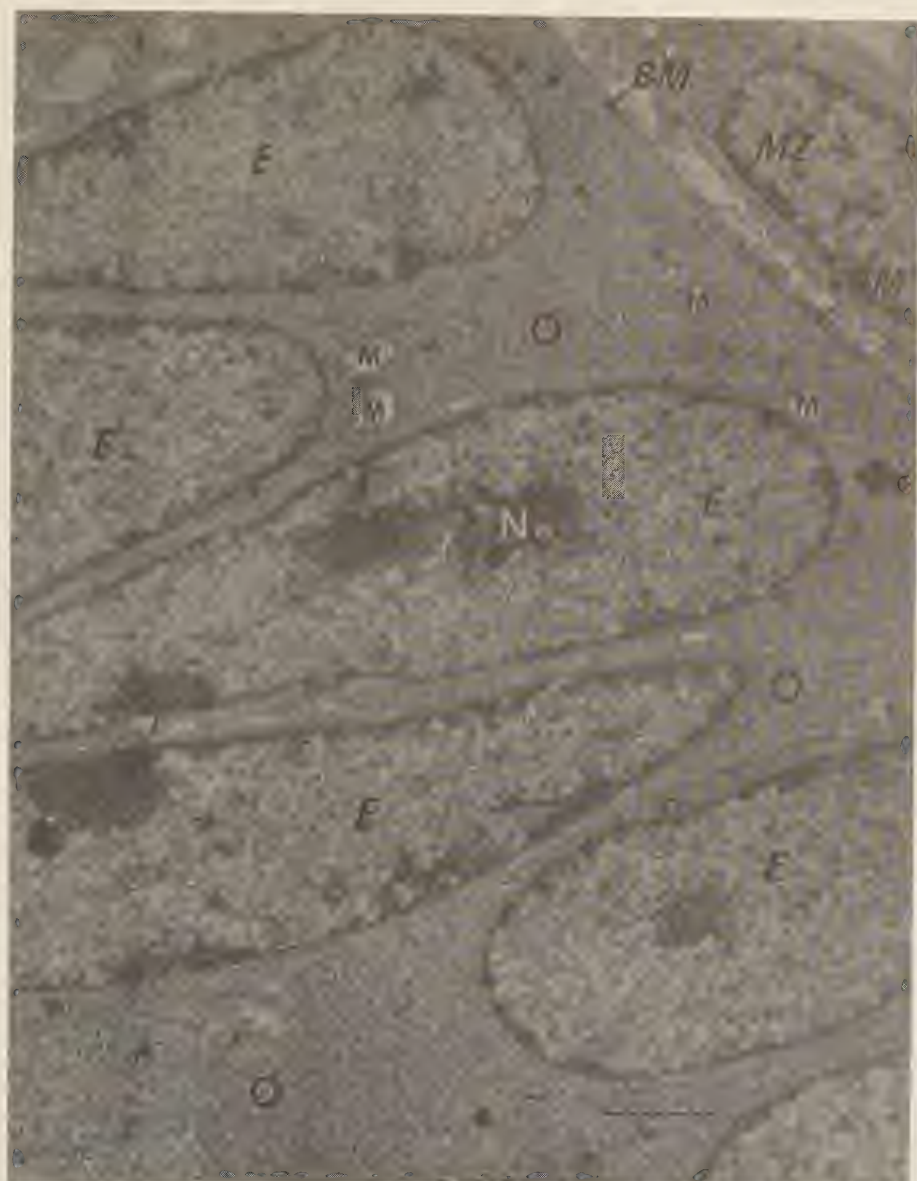


Abb. 16 :

Mäuseembryo T a g 14, Schrägschnitt
durch eine Vibrissa-Anlage im Papillen-
stadium, E = Epithel, P = Papille,
MZ = Mesenchymzellen, MI = mesenchyma-
ler Interzellularraum,

Vergr.: 1 : 8200

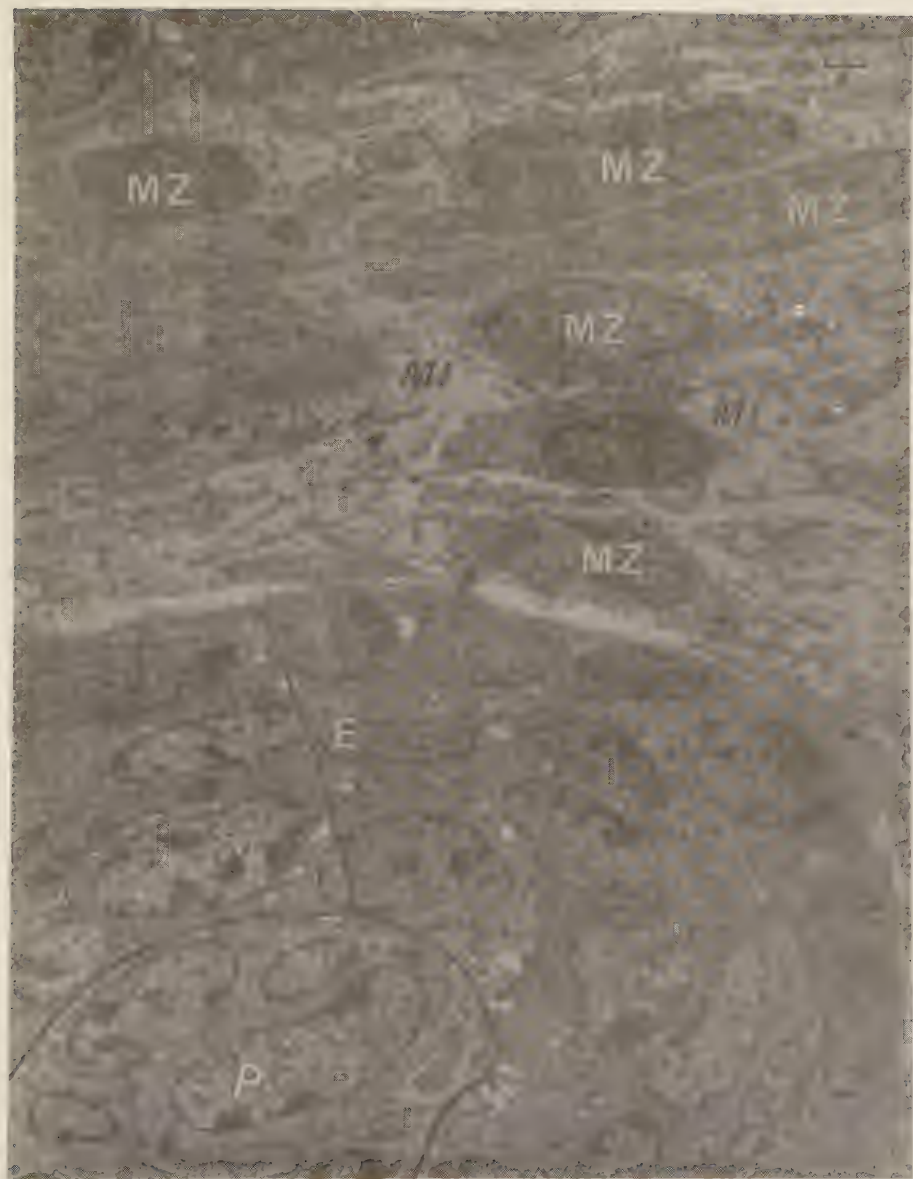


Abb. 17 :

Mäuseembryo T a g 14, Epithel (E)-
Mesenchym (MZ)-Grenze zu Beginn der
Papillenbildung, kontinuierliche
Basalmembran (BM), organellenreiche
Mesenchymzellen mit zahlreichen
Fortsätzen unter dem Epithel,

Vergr.: 1 : 21 000



Abb. 18 :

Mäuseembryo T a g 14, wieder Epithel(E)-
Mesenchym(MZ)-Grenze im Papillenbereich,
kontinuierliche Basalmembran (BM), im
Epithel reichlich freie Ribosomen, in
den Mesenchymzellen zahlreiche Hohlräume
des rauhen endoplasmatischen Retikulums (X),

Vergr.: 1 : 59 000



Herrn Professor Hans-Joachim Merker
danke ich herzlich für die Überlas-
sung des Dissertationsthemas und für
die wertvolle Führung durch diese
Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau
G. Lange und Frau I. Wolff für die
Ausführung von phototechnischen Arbei-
ten.

Lebenslauf

- 1942 am 2.2. als Sohn des Arztes Dr. med.
Herbert Mackenrodt und seiner Ehefrau
Gudrun geb. Monkhorst in Berlin geboren.
- 1960 Abitur an der Humboldt-Oberschule
in Nordhausen/Harz.
- 1960-1961 Medizinstudium in Jena.
- 1962 Ablegen der Sonderprüfung für Abiturienten
aus der DDR an der Karl-Rehbein-Schule
in Hanau/Main.
- 1963-1964 Studium der Biologie, Chemie und Geographie
in Frankfurt/Main.
- 1964-1971 Studium der Medizin in Frankfurt/Main,
Wien und Berlin.
- 1971 Staatsexamen am 25.8.
- 1971-1972 Medizinalassistent in den Abteilungen
Gynäkologie und Geburtshilfe im
Auguste-Viktoria-Krankenhaus,
Chirurgie und Innere Medizin im
Humboldt-Krankenhaus, Innere Medizin im
Rudolf-Virchow-Krankenhaus.
- 1973 am 19.3. Assistenzarzt an der chirurgischen
Abteilung des Lazarus-Krankenhauses in Berlin
- 1973 Approbation am 22.3.

Berlin, den 1.4.1973

